Aus der II. Medizinischen Universitäts-Klinik in München.

# *Die Reaktion der Leberkapillaren des Frosches auf Adrenalin und Histamin.*

*Inaugural-Dissertation*

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

*Berthold Ehrle*

aus Konstanz.

1938

Karl Mayer, Buchdruckerei, Günzburg/Donau

Referent: Professor Dr. Thiemann.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meinen lieben Eltern!*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548304_0184

## *Adrenalin.*

Bis zum Jahre 1915 wurde von Fröhlich und Pollak die Ansich vertreten, daß die Leberkapillaren auf Mittel, die den Blutdruck beeinflussen, überhaupt nicht reagieren (1). Mautner und Pick gelang es das Gegenteil zu beweisen. Sie fanden daß der Histaminschock hauptsächlich durch eine kurze Kontraktion und eine lange anhaltende Erweiterung, d. h. Lähmung der Leberkapillaren zu stande kommt. Nach ihrer (2) und Amslers (12) Ansicht werden die Gefäße der isolierten Leber durch Adrenalin nur beim Fleischfresser verengt, nicht aber beim Pflanzenfresser, wo sie überhaupt nicht reagieren. Bei jenen sahen sie aber schon eine mächtige Vasokonstriktion bei einem Adrenalingehalt der Durchströmungsflüssigkeit von 1 : 100000. Sie fanden auch, daß die Froschleber weitgehend der Herbivorenleber gleicht. Das wurde aber später für die Pflanzenfresser von Lampe (5) widerlegt und nach meinen Versuchen stimmt das auch für die Froschleber nicht. Anfangs glaubte Mautner sogar, daß die Volumverkleinerung der Leber unter Adrenalinwirkung gar nicht durch eine aktive Verkleinerung der Lebergefäße, sondern passiv durch die mangelhafte Füllung, infolge intensiver Kontraktion der Darmgefäße verursacht ist. Krogh (14), S. Mayer und Steinach sind zu der Ansicht gekommen, daß sich die Reaktion der Kapillaren auf Adrenalin stets anders verhält, je nach dem, von welchem Organ die Kapillaren sind, von welcher Tierklasse sie stammen, welche Konzentration angewendet wurde, ja sie glauben sogar, daß konstitutionelle Momente eine Rolle spielen. So fanden auch Krogh und Hagen eine Erweiterung der Kapillaren von der Froschzunge und der Schwimmhaut unter Adrenalinwirkung, während sich alle andern verengern. Jakobi fand, daß die Wirkung wegfiel, wenn die Gefäße schon vorher hontrahiert waren. Hülse (3) stellte fest, daß die Adrenalinwirkung nach seinen Versuchen am Trendelnburg'schen Froschpräparat vom Ph. des durchströmenden Blutes abhängig ist. Bei alkalischer Reaktion wird sie verstärkt und bei saurer herabgesetzt, ja die Reaktion kann nach Snyder und Campbell dabei gerade von einer Verengerung der Gefäße in eine Erweiterung umschlagen (4). Auch die Temperatur hat einen Einfluß auf die Adrenalinwirkung. Nach Swetschnikoff tritt eine Abnahme der Reaktionsbereitschaft bei zunehmender Temperatur ein. Im Jahre 1926 hat

Schmid (5) die Versuche von Mautner bestätigt und eine Kontraktion der Lebergefäße der Katze auf Adrenalinwirkung festgestellt. Er machte auch Versuche an der Hundeleber mit Adrenalin und fand eine Stromverlangsamung des Blutes und ein gleichzeitiges Steigen des Aortendruckes (10). Der Blutstrom kam sogar zeitweilig ganz zum Stocken und Schmid ist der Ansicht, daß ein Verschluß sämtlicher Lebergefäße eingetreten ist. Er stellt sogar fest, daß die kontrahierende Wirkung des Adrenalins auf die Lebergefäße viel intensiver ist und viel länger anhält, als bei andern Organen und daß sie die Hauptkomponente für die, bei Adrenalingaben auftretende Blutdrucksteigerung ist.

Ganz anders waren die Versuchsergebnisse von Rocca, der röntgenologisch eine Lebervergrößerung fand. Daselbe hat auch Elias (6) experementell im Jahre 1931 gefunden. Diesen Ergebnissen widersprechen die Befunde von Massing (7). Er sah bei seinen Stoffwechseluntersuchungen an der isolierten Kaninchenleber bei Adrenalingaben einen verringerten Ausfluß aus der Lebervene und schloß daraus auf eine Gefäßverengerung. Mautner untersuchte diese Widersprüche und fand, daß sich fast immer die Gefäße verengern und das Lebervolumen verkleinert (8). Nur in seltenen Fällen folgte erst auf eine anfängliche Verkleinerung eine endgültige Vergrößerung und er glaubt, daß dadurch der Irrtum der oben genannten Autoren zu erklären sei. Nach seiner Ansicht, übereinstimmend mit den Versuchen vom Lamson und Rocca ist aber die Kaninchenleber völlig reaktionslos auf Adrenalin. Diesen aber widersprechen Lampes Versuche (9). Ihm gelang es an etwa 60 Kaninchenlebern eine Verkleinerung und eine Gefäßverengerung nachzuweisen. Mit der Verkleinerung nahm auch die Ausflußmenge aus der V. hepatica ab, ja sie kam häufig sogar ganz zum Versiegen. Er fand ganz besonders eine Hemmung des Zuflusses von der V. portae her und auch er kommt zu der Überzeugung, daß das Adrenalin eine Verengerung sämtlicher Gefäße und nicht nur der abführenden Venen hervorruft. Wäre das der Fall, so würde eine Blutanschoppung auftreten und damit eine Lebervergrößerung. Nach Lampes Ansicht tritt wohl diese Kontraktion zuerst in den Praekapillaren der Art. hepatica und der V. portae auf und er fand das schon bei Verdünnungen von 1 : 5—10 Millionen. Erismann machte auch solche Versuche an der isolierten Froschleber und fand meist eine Verengerung (21). Auch Wertheimer (11) hat an der Froschleber geforscht. Er schreibt, daß es ihm nur schwer gelungen sei, Aufnahmen von dem, in vollem Gang befindlichen Kreislauf zu machen. Seine Beobachtungen waren eine Beschleunigung des Kreislaufs auf Adrenalin. Kommt dieser aber erst einmal zum Stillstand, so ist er mit Adrenalin

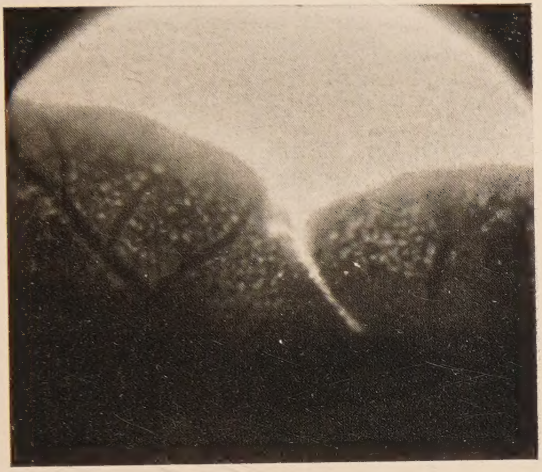
nicht mehr in Gang zu bringen. Das haben meine Versuche ebenfalls bestätigt. Diese hinterließen den Eindruck, daß die Kreislaufbeschleunigung nur zum kleinsten Teil von der beschleunigten Herztätigkeit herrührt, hauptsächlich aber auf die Kontraktur der Lebergefäße und Kapillaren, d. h. eine Ausquetschung des Leberblutes, zurückzuführen ist.

Aus den Forschungsergebnissen der neueren Zeit geht also ganz klar hervor, daß sich sämtliche Lebergefäße und Kapillaren auf Adrenalingaben sehr stark und anhaltend verengern, daß sich das Lebervolumen verkleinert und die Stromgeschwindigkeit des Blutes zunimmt. Auch meine Versuche stimmen damit völlig überein.

Diese wurden wie folgt vorbereitet und durchgeführt: Einem ausgewachsenen Frosch wurde Gehirn und Rückenmark ausgebohrt und zwar mit einer glühenden Nadel, damit keinerlei Blutverlust eintrat. Darauf wurde der Frosch auf den Rücken gelegt und seine vier Extremitäten mit Nadeln auf einer Korkplatte befestigt und nach Fensterung der rechten oberen Bauchwand der Rand des rechten Leberlappens aus dem Abdomen so auf einer Objektträger seitlich herausgelagert, daß die normalen Strömungsverhältnisse des Blutes erhalten blieben. Die unter dem Objektträger durchbohrte Korkplatte habe ich nun auf den Objekttisch eines Mikroskops aufgeschraubt. Die vorliegende Leberpartie berieselte ich mittels einer Tropfflasche mit einer, für den Frosch physiologischen Kochsalzlösung von einer Konzentration von 0,65 % bei einer Durchschnittszimmertemperatur. Das war unbedingt notwendig um eine Austrocknung und Erhitzung des Lederlappens bei der Belichtung zu vermeiden. Als Lichtquelle wurde eine starke Bogenlampe im Abstand von 1,5 m benutzt, deren Wärmestrahlung durch Vorschalten eines Gefäßes mit Bohr'scher Lösung abgehalten wurde. Zur Erzielung besserer Farbkontraste war es notwendig ein Gelbfilter dazwischen zu schalten. Durch Einstellung einer Randpartie des Leberlappens wurde erzielt, daß eine Vene und deren Kapillargebiet deutlich sichtbar wurden und zwar eine Vene deshalb, weil diese deutlicher zum Vorschein kam, als die Arterien. Dieses Bild wurde nun photographiert mit einer Belichtungszeit von einer Minute. Anschließend fertigte ich von dem Gesichtsfeld eine Skizze. Nach Abstellen der Belichtung und Berieselung wurden nun je zwei Tropfen einer Adrenalinlösung mit einer Konzentration von 1 : 1000 in die Bauchhöhle und auf den Leberlappen geträufelt. Dabei wurde festgestellt, daß sich das Gewebe ganz erheblich kontrahiert, sodaß die vorige Partie unter dem Objektiv weggerückt ist. Nach einer Einwirkungszeit von einer Minute wurde an Hand der Skizze die erste Stelle rasch wieder gesucht und lichtbildlich festgelegt. Das mußte jedoch sehr

schnell gehen, da sonst der Kreislauf zum Stillstand kommt, was bei der Froschleber nur allzu leicht eintritt. Man konnte unter dem Mikroskop gerade die langsame Verengerung der Gefäße und Kapillaren beobachten. Dies ging so weit, daß die gleichmäßige Fortbewegung des Blutes aufhörte. Dann wird die in den Gefäßen stehende Blutmenge bei jedem Herzschlag ein bißchen weiter gedrückt, aber in der Diastole durch die Elastizität der Gefäße wieder in seine ursprüngliche Lage zurückgeworfen. Es wird also ein wenig vorwärts getrieben, federt aber gleich wieder in seine alte Lage zurück. Die Kapillaren wurden nunmehr so eng, daß sie kaum mehr zu sehen waren. Die Pigmentflecken rückten immer näher zusammen und verdunkelten das Gesichtsfeld mehr und mehr. Dies konnte bei allen Versuchen, von denen eine große Anzahl gemacht wurden, ohne Ausnahme beobachtet werden. Aus den Abbildungen ist die Verengerung der Gefäße und der Kapillaren ja auch sehr deutlich zu sehen. Die Volumabnahme der Leber konnte schon makroskopisch bemerkt werden, aber noch deutlicher trat dies unter dem Mikroskop hervor. Der Leberlappen war an seinem Rand frei beweglich, während er am anderen Ende in der Bauchhöhle des Frosches fixiert ist. Bei einer etwaigen Vergrößerung des Volumens hätte das ursprünglicke Gesichtsfeld vom Abdomen weg wandern müssen; im Falle einer Verkleinerung, umgekehrt in Richtung nach dem Bauch des Frosches hin. Das letztere konnte in diesen Versuchen sehr deutlich beobachtet werden und zwar so stark, daß es oft schwer war, das ehemalige Gesichtsfeld, nachdem es nun einmal der Beobachtung entzogen war, wieder zufinden. Im Beginn der Adrenalineinwirkung trat auch eine Beschleunigung des Blutkreislaufs ein, die aber bald wieder abnahm, um endlich ganz zum Stillstand zu kommen.

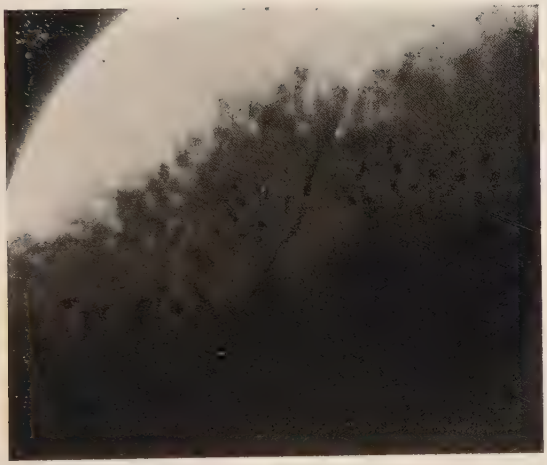
Bei einer zweiten großen Versuchserie wurde unter derselben Anordnung eine Adrenalinlösung von 1 : 10000 verwendet und in einer dritten eine Adrenalinkonzentration von 1 : 100000 benutzt. Jedes Mal konnten auch hier immer dieselben Resultate beobachtet werden, wie bei 1 : 1000, allerdings nicht in diesem Ausmaße. Ganz deutlich bemerkte man aber die Gefäß- und Kapillarverengerung die Volumverkleinerung, wie auch die Kreislaufveränderungen. Auch hier wurde immer zuerst eine Normalaufnahme gemacht und dann dieselbe Stelle nach der Adrenalineinwirkung wieder photographiert.



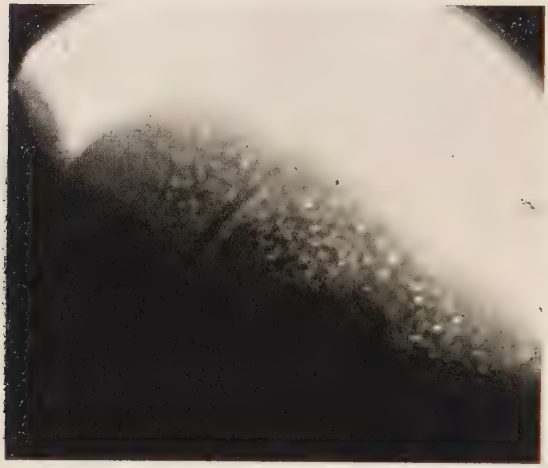
Normal-Aufnahme.

Dieselbe Partie nach Einwirkung von Adrenalin 1 : 10000.

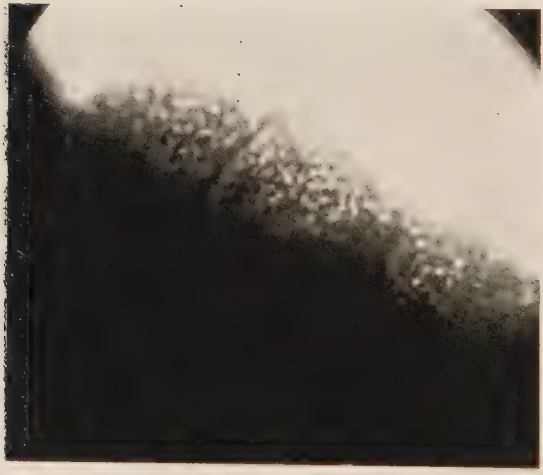
Normal-Aufnahme.



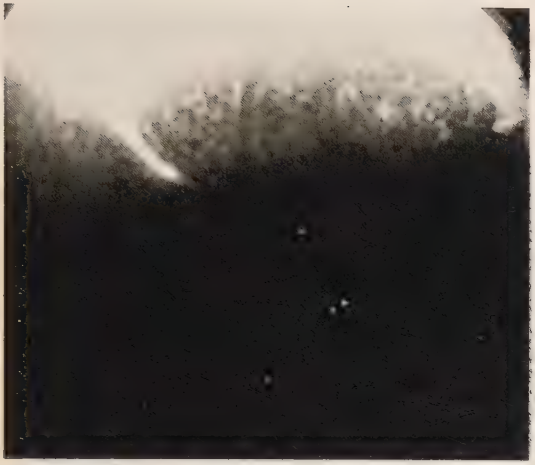
Dieselbe Partie nach Einwirkung von Adrenalin 1 : 1000.



Normal-Aufnahme.



Dieselbe Partie nach Einwirkung von Adrenalin 1 : 100000.

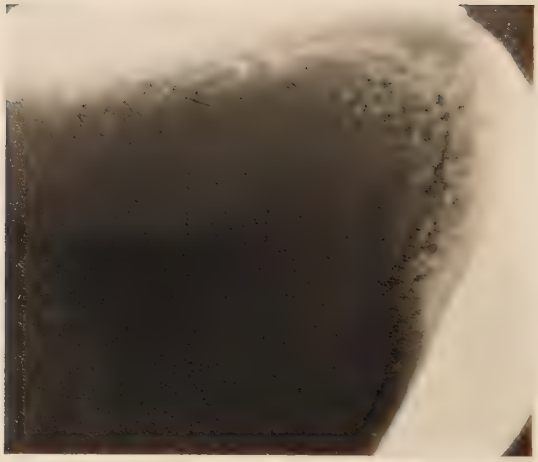


Normal-Aufnahme.

Dieselbe Partie nach Einwirkung von Histamin 1 : 100000.

Normal-Aufnahme.

Dieselbe Partie nach Einwirkung von Histamin 1 : 1000.



Normal-Aufnahme.

Dieselbe Partie nach Einwirkung von Histamin 1 : 10000.

Das Histamin verengert nach Dale und Richards (15) die Arterien einiger Körpergegenden, während es die Kapillaren erweitert. In anderen Gebieten verhält es sich genau umgekehrt z. B. in der Lunge und Niere, wie Mautner und Pick (1) festgestellt haben. Mit Inchley (16) wird heute allgemein von den meisten Autoren angenommen, daß es sich wohl um eine Sperrung der Lungen- und Lebervenen handelt. Nach Mautner (13) besitzen die meisten Lebervenen an ihrer Einmündungsstelle in größere Venen muskuläre Klappenapparate, die sogenannten Lebersperren, wie dies an isolierten Hundelebern festgestellt werden konnte. Auf Histamin kontrahieren sich diese Sperren, verschließen somit die Blutabflußwege und verursachen auf diese Weise eine Vergrößerung des Organs durch Erweiterung der Kapillaren. Die Schockwirkung des Histamins ist also keine Erschlaffung der Gefäße des Splanchnikusgebietes, sondern eine durch Abflußbehinderung im Venengebiet der Leber entstandene Kapillarstauung. Diese Lebersperren, die das Stromvolumen und den lokalen Druck regulieren, fand Mautner beim Menschen und Fleischfressern, nicht aber bei der Katze und bei Pflanzenfressern, wo sie nach seiner Ansicht überhaupt nicht reagieren. Wie aus den Abbildungen ersichtlich, sind auch beim Frosch diese Sperren nicht zu finden, wohl aber tritt hier eine Verengerung der ganzen Venen auf Histamingaben ein, was ebenfalls zu einer Kapillarerweiterung, Leberblutanschoppung und Blutdrucksenkung führt. Mautner spricht diesem Venenverschluß durch Sperren und dem dadurch bedingten Sistieren des Blutabflusses eine große Bedeutung für die Wasserabgabe aus dem Blut und ebenso für die Blutdruckregulation zu. Er nimmt aber an, daß die Schockwirkung nicht nur allein von einer Kontraktion der Lebervenen herstammt, sondern auch von den Venen aller andern Organen des Körpers. Tannenberg (17) erklärt das für unbewiesen. Er lehnt jedoch die Sperre der Lebervenen nicht direkt ab. An Pflanzenfressern zeigte nun Fleisch, daß sich mit Histamindosen bis zu 1:1000000 meist eine Venenkonstriktion einstellt (18). Bei kleineren Dosen war aber eine Dilatation festzustellen, mit oder ohne nachfolgender Konstriktion. Das entspricht ungefähr meinen Versuchen mit einer Histaminkonzentration von 1:100000, wo ebenfalls eine leichte Erweiterung zu beobachten war. Die Lebersperren bei Fleischfressern werden von Baer und Rössler im Jahre 1926 bestätigt (19). Genau wie Mautner fanden sie an der isolierten Hundeleber eine Ausflußhemmung aus der V. hepatica. Beide bewiesen die Sperrvorrichtung durch Umkehrung des Blutstroms (V. hepatica — V. portae), wo

eine starke Abnahme des Volumens auftrat, da hier der Abfluß aus dem Kapillargebiet nicht behindert ist, wie beim Durchfluß in normaler Richtung. Deshalb muß die Sperre unbedingt in den Venen liegen. Adrenalin macht in beiden Richtungen eine Volumabnahme der Leber, nur in normaler Richtung stärker, als umgekehrt. Die Ausflußhemmung war in allen ihren Versuchen eingetreten. Mit diesen Ergebnissen stimmen auch die Untersuchungen von Schwiek (20) überein. Im Jahre 1920 fanden nun Amsler und Pick, daß Histamin bei Hunden und Katzen eine Blutdrucksenkung macht, während sie bei Kaninchen und Meerschweinchen eine Erhöhung feststellen mussten (12). Mautner erklärt (8) sich dies dadurch, daß bei Carnivoren die Sperren eingreifen und auf dieße Weise eineBlutanschoppung in der Leber hervorrufen. Die Folge davon war eine Blutdrucksenkung. Bei Herbivoren kontrahieren sich dagegen hauptsächlich die Darmgefäße und und verursachen auf diese Weise eine Steigerung des Blutdrucks durch Blutzufuhr in den großen Kreislauf. Morita fand, daß sich die Gefäße der isolierten Froschleber auf Histamingaben erweitern. Nach meinen Versuchen trat aber, wie aus den Abbildungen ersichtlich, eine Verengerung, wenigstens der Venen ein, wohl aber eine Erweiterung der Kapillaren.

Die Forschungsergebnisse widersprechen sich also in weitgehendem Maße. In der Hauptsache muß aber doch der Ansicht beigetreten werden, daß die Leberkapillaren durch Histamin erweitert, die Venen dagegen verengt, oder gar verschlossen werden. Dies stimmt auch weitgehend mit meinen Versuchen überein.

Die Anordnung meiner Versuche über Histamin erfolgte in gleicher Weise, wie jene mit Adrenalin. Auch hier wurde zuerst stets eine Normalaufnahme gemacht von einen Randgebiet des Leberlappens und dann wurden dem Frosch in der ersten Versuchsserie zwei Tropfen einer Histaminlösung von 1 : 1000 in die Bauchhöhle und auf den Leberlappen geträufelt und dieselbe Partie anschließend wieder photographiert. Eine Reaktion auf die Arterien konnte dabei kaum beobachtet werden, dagegen war diese auf die Venen und Kapillaren umso lebhafter. Wie aus den Abbildungen ersichtlich, wurden die Venen ganz intensiv, verengt, wohl genau so stark, wie bei Adrenalin, sodaß es nach einer anfänglichen ganz leichten Kreislaufbeschleunigung allmählich zur völligen Drosselung der Blutströmung kam. Ganz anders verhielten sich hierbei die Kapillaren. Diese erfuhren eine bedeutende Erweiterung und füllten sich strotzend mit Blut. Leider ist es nicht gelungen diese Erscheinung deutlich durch Lichtbild festzuhalten. Die Fortbewegug der Blutkörperchen in den Kapillaren hörte völlig auf. Das ursprünglich eingestellte Gesichtsfeld wanderte

vom Körper des Frosches weg, wodurch auf eine Vergrößerung des Lebervolumens zu schließen war. Bei einer zweiten Versuchsserie wurde eine Histaminkonzentratinon von 1 : 10000 verwendet. Die Ergebnisse waren dieselben, wie bei einer Konzentration von 1 : 1000, allerdings von schwächerer Intensität. Auch hier war eine Venenverengerung mit Blutstromverlangsamung und Kapillarerweiterung festzustellen. Ferner konnte eine leichte Volumzunahme bemerkt werden. Bei der dritten Versuchsserie mit Histamin 1 : 100000 konnte jedoch eine ganz leichte Erweiterung der Venen beobachtet werden. Diese war aber ganz gering und kaum wahrnehmbar. Die Arterien und Kapillaren, wie auch das Volumen und die Blutströmung zeigten dabei keinerlei erkennbare Veränderungen. Venenklappen, wie sie Mautner und Pick an Hund und Katze beschrieben, waren an der Froschleber nicht zu sehen. Diese werden hier wohl bei Histamingaben durch eine Verengerung der gesamten Venen ersetzt.

## *Literatur*
## *für die Adrenalinforschung.*


1 = Münchner med. Wochenschr. Nr 34 Bd. 15.
2 = Biochemische Zeitschrift Bd. 127.
3 = Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. Bd. 30.
4 = Amerikan. journal of physiol. Bd; 51.
5 = Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 117.
6 = Zeitschrift f, d. ges. exp. Med. Bd. 77.
7 = Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 69.
8 = Wiener Archiv f. innere Med. Bd. 7.
9 = Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 11.
10 = Pflügers Archiv Bd. 126.
11 = Pflügers Archiv Bd. 196.
12 = Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 85.
14 = Zeitschr. f. d, ges. exp. Med. Bd, 36.
21 = Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 136.


## *Literatur*
## *für die Histaminforschung.*


1 = Münchner med. Wochenschr. Nr. 34. Bd. 15.
8 = Wiener Archiv f. innere Med. Bd. 7.
12 = Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 85.
13 = Archiv f, exp. Path. u. Pharm. Bd. 142.
15 = Journal of Physiol. Bd. 52.
16 = Brit. med. journal 1923.
17 = Handbuch der norm. u. path. Physiologie.
18 = Pflügers Archiv Bd. 228.
19 = Archiv f, exp. Path. u. Pharm. Bd. 119.
20 = Archiv f, exp. Path. u. Pharm. Bd. 168.

## *Lebenslauf*

Am 5. Februar 1913 wurde ich als Sohn des Postinspektors Adolf Ehrle zu Mannheim geboren. Ich besuchte die Volksschule in Immendingen und anschließend die Oberrealschule in Salem, wo ich an Ostern 1931 die höhere Reifeprüfung ablegte. Dann studierte ich 6 Semester Medizin an der Universität Freiburg i. Br. und 5 Semester in München, wo ich am 15. Februar 1937 das medizinische Staatsexamen beendete. Danach praktizierte ich $4^1/_2$ Monate an der Heil- und Pflegeanstalt in Günzburg und 4 Monate auf der chirurg. Abt. des Kreiskrankenhaus Tuttlingen und bin z. Zt. dort auf der inneren Abt. als Praktikant tätig.

Berthold Ehrle.